

Rec'd PCT/PTO 14 APR 2005

PCT/PG3 153101  
10/531530

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

15.10.03 RECEIVED  
04 DEC 2003  
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年10月15日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-300860  
[ST. 10/C]: [JP2002-300860]

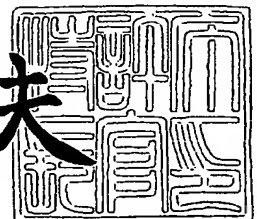
出 願 人  
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4838

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D207/32  
C07D307/36  
C07D333/06

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都台東区東上野 2 丁目 2 - 7

    【氏名】 保坂 俊弘

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市辻 2 丁目 2 4 - 6 - 1 0 5

    【氏名】 草間 真理

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県相模原市東橋本 2 丁目 2 3 - 1 8 - 2 0 2

    【氏名】 大場 清美

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市桜木町 4 丁目 1 8 0 - 1 藤和シティ  
                                コープ 4 0 1

    【氏名】 河野 理夏子

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 3 - 8 田辺製薬戸田寮 4 1 5  
                                号室

    【氏名】 鴻海 俊太郎

【特許出願人】

    【識別番号】 000002956

    【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

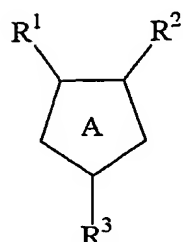
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

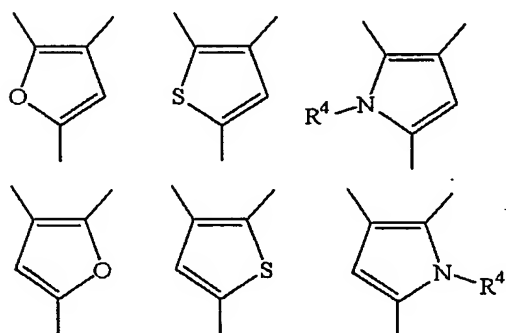
【発明の名称】 高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)



[式中、環Aは、以下の式のいずれかで示される環を表す。]



R<sup>1</sup>は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、置換されてもよいアルケニルまたはシクロアルキルを表す。

R<sup>3</sup>は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいアルキルを表す。

R<sup>4</sup>は、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す。]

で示される5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項2】 R<sup>1</sup>が、(1) ニトロ、アミノ、水酸基、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、

アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノおよびフェニルアルコキシから選ばれる基で置換されてもよいアリール、(2) ニトロ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、シアノ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイルおよびモノもしくはジアルキルスルファモイルから選ばれる基で置換されてもよい複素環式基、または(3) ニトロ、水酸基、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルカノイル、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイルおよびモノもしくはジアルキルスルファモイルから選ばれる基で置換されてもよい複素環式基置換カルボニルであり、

R<sup>2</sup>が、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) カルボキシ、(4) ホルミル、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されてもよいアミノ、(5) ハロゲン原子、水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、アミノスルホニル、アミジノチオ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、モノもしくはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシカルバモイル、モノもしくはジアルキルヒドロキシカルバモイル、アルキルスルホニルカルバモイル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニル、複素環式基、複素環式基置換カルバモイル、複素環式基置換アルキルカルバモイルおよび複素環式基置換スルホニルカルバモイルから選ばれる基で置換されてもよいアルキル、(6) アルコキシカルボニル、(7) カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されてもよいアルケニル、または(8) シクロアルキルであり、

R<sup>3</sup>が、(1) シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル

、カルボキシ、水酸基、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルオキシアルキル、スルホ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイルおよびアルキルスルフィニルから選ばれる基で置換されてもよいアリール、(2) オキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、カルボキシ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、N-アルキル-N-シクロアルキルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルカノイル、スルホ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよい複素環式基、または(3) 水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、モノもしくはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよいアルキルであり、

R<sup>4</sup>が、(1) 水素原子、または(2) モノもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいアルキルである、

請求項1記載の5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項3】 R<sup>1</sup>が、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基であり、

R<sup>2</sup>が、カルボキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルキル、アルコキシカルボニルまたは置換されてもよいアルケニルであり、

R<sup>3</sup>が、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基である請求項1または2記載の5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項4】  $R^1$  が、(1) 1もしくは2個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または(2) ハロゲン原子もしくはアルキルで置換されてもよい複素環式基であり、

$R^2$  が、カルボキシ、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、モノもしくはジアルキルヒドロキシカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニルカルバモイルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよいアルキルであり、

$R^3$  が、(1) アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノおよびアルキルチオから選ばれる1もしくは2個の基で置換されてもよい複素環式基、または(2) アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシおよびモノもしくはジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいアリールであり、

$R^4$  が、水素原子またはアルキルである、  
請求項1記載の5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項5】  $R^1$  が、(1) 1もしくは2個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、(2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニル、または(3) アルキルで置換されてもよいピリジルであり

$R^2$  が、(1) カルボキシアルキル、(2) カルバモイルアルキル、(3) モノもしくはジアルキルカルバモイルアルキル、(4) アルコキシカルボニルアルキル、(5) アルキルスルホニルカルバモイルアルキル、または(6) テトラゾリルアルキルであり、

$R^3$  が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいピリジル、(4) アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノもしくはアルキルチオで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ[3, 2-b]ピリジル、(7) ベンゾフリル、(8) ジヒドロベンゾフリル、または(9) アルキルで置換されてもよいインドリルである、

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキルである、

請求項 1 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 6】 R<sup>1</sup> が、(1) 1 もしくは 2 個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または (2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニルであり、

R<sup>2</sup> が、(1) カルボキシアルキル、(2) カルバモイルアルキル、(3) モノもしくはジアルキルカルバモイルアルキル、または (4) アルコキシカルボニルアルキルであり、

R<sup>3</sup> が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいピリジル、(4) アルコキシもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ [3, 2-b] ピリジル、(7) ベンゾフリル、(8) ジヒドロベンゾフリル、または (9) アルキルで置換されてもよいインドリルである、

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキルである、

請求項 1 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 7】 R<sup>1</sup> が、(1) 1 もしくは 2 個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または (2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニルであり、

R<sup>2</sup> が、(1) カルボキシアルキル、または (2) アルコキシカルボニルアルキルであり、

R<sup>3</sup> が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルコキシもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいピリジル、(4) ジアルキルアミノで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ [3, 2-b] ピリジル、または (7) アルキルで置換されてもよいインドリル



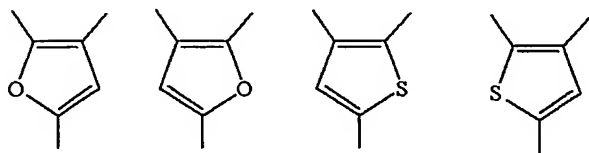
ルである、

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキルである、

請求項 1 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 8】 R<sup>2</sup> がカルボキシメチルまたはアルコキシカルボニルメチルである請求項 1～7 のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項 9】 環 A が、以下の式のいずれかで示される環である請求項 1～8 のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。



【請求項 10】 請求項 1～9 のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩からなる医薬。

【請求項 11】 請求項 1～9 のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口薬。

【請求項 12】 請求項 1～9 のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる頻尿または尿失禁の予防および／または治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な、5 員複素環化合物を有効成分とする優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口薬に関する。

##### 【0002】

##### 【従来技術】

カリウムチャネルを含むイオンチャネルはすべての哺乳類細胞に認められ、それらはさまざまな生理学的プロセスおよび正常な細胞のホメオスタシス（恒常性

）の調節に関わるものである。カリウムチャネルは一般に細胞の静止膜電位を制御し、またカリウムイオンの外向きの流れが細胞の脱分極後の原形質膜を再分極させる。

カリウムチャネルのサブタイプには多くのものがある。生理学的見地からは、maxi-Kチャネルは重要なサブタイプの1つであり、これは高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネル（BKチャネル）と規定され、神経組織および平滑筋中に存在する。細胞内カルシウム濃度および膜電位がこれら高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルを制御する。例えば、高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルは、細胞内カルシウム濃度の増加または膜の脱分極（電位の変化）によって、カリウムイオンの外向きの流出を可能にするように開放され、膜の脱分極およびそれに伴う細胞内カルシウム濃度上昇に対して抑制的に作用する。細胞内カルシウム濃度の上昇は、神経伝達物質の放出、平滑筋の収縮、ある種の細胞型の増殖等のプロセスに必要とされる。従って、maxi-Kチャネルを開口させる作用を有する薬物によって、神経細胞の興奮性を減弱させたり、神経末端からの伝達物質の放出を抑制したり、平滑筋の収縮を抑制する結果、脳梗塞、クモ膜下出血、頻尿・尿失禁等の疾患の治療が期待される。

高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネル開口薬としては、種々報告されている。例えば、特許文献1および特許文献2にはピロール誘導体が記載され、特許文献3にはアミノフラン誘導体が記載され、特許文献4には窒素原子がフェニルまたはベンジルで置換された含窒素5員環誘導体が記載されている。

#### 【0003】

##### 【特許文献1】

WO96/40634

##### 【特許文献2】

WO99/36068

##### 【特許文献3】

特開2000-351773

## 【特許文献 4】

WO 98/04135

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、5員複素環化合物を有効成分とする優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬を提供することにある。

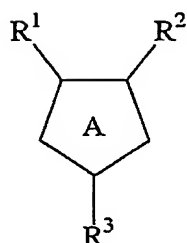
## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

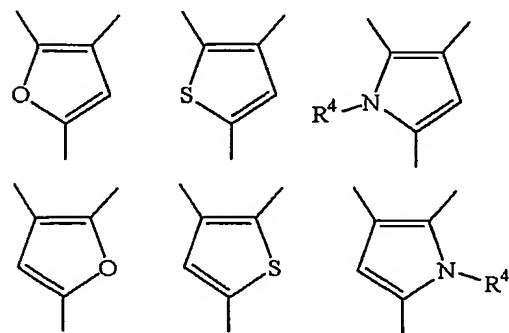
課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、ある種の5員複素環化合物が、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記の通りである。

## 〔1〕 式(1)



〔式中、環Aは、以下の式のいずれかで示される環を表す。〕



R<sup>1</sup> は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。

R<sup>2</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、置換されてもよいアルケニル

またはシクロアルキルを表す。

R<sup>3</sup> は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいアルキルを表す。

R<sup>4</sup> は、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す。]

で示される 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0006】

[2] R<sup>1</sup> が、(1) ニトロ、アミノ、水酸基、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノおよびフェニルアルコキシから選ばれる基で置換されてもよいアリール、(2) ニトロ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、シアノ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイルおよびモノもしくはジアルキルスルファモイルから選ばれる基で置換されてもよい複素環式基、または(3) ニトロ、水酸基、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルカノイル、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイルおよびモノもしくはジアルキルスルファモイルから選ばれる基で置換されてもよい複素環式基置換カルボニルであり、

R<sup>2</sup> が、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) カルボキシ、(4) ホルミル、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびアルコキシカルボニルから選ばれる基で置換されてもよいアミノ、(5) ハロゲン原子、水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、アミノスルホニル、アミジノチオ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルア

ミノ、ヒドロキシアミノ、モノもしくはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシカルバモイル、モノもしくはジアルキルヒドロキシカルバモイル、アルキルスルホニルカルバモイル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニル、複素環式基、複素環式基置換カルバモイル、複素環式基置換アルキルカルバモイルおよび複素環式基置換スルホニルカルバモイルから選ばれる基で置換されてもよいアルキル、(6) アルコキシカルボニル、(7) カルボキシまたはアルコキシカルボニルで置換されてもよいアルケニル、または(8) シクロアルキルであり、

R<sup>3</sup>が、(1) シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシ、水酸基、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルカノイルオキシアルキル、スルホ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイルおよびアルキルスルフィニルから選ばれる基で置換されてもよいアリール、(2) オキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、カルボキシ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、モノもしくはジアルキルアミノ、N-アルキル-N-シクロアルキルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノアルキル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルカノイル、スルホ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよい複素環式基、または(3) 水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、モノもしくはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、モノもしくはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよいア

ルキルであり、

R<sup>4</sup>が、(1) 水素原子、または (2) モノもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいアルキルである、

[1] 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0007】

[3] R<sup>1</sup>が、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基であり、

R<sup>2</sup>が、カルボキシ、置換されてもよいアミノ、置換されてもよいアルキル、アルコキシカルボニルまたは置換されてもよいアルケニルであり、

R<sup>3</sup>が、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基である  
[1] または [2] 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0008】

[4] R<sup>1</sup>が、(1) 1 もしくは 2 個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または (2) ハロゲン原子もしくはアルキルで置換されてもよい複素環式基であり、

R<sup>2</sup>が、カルボキシ、カルバモイル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、モノもしくはジアルキルヒドロキシカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニルカルバモイルおよび複素環式基から選ばれる基で置換されてもよいアルキルであり、

R<sup>3</sup>が、(1) アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、モノもしくはジアルキルアミノおよびアルキルチオから選ばれる 1 もしくは 2 個の基で置換されてもよい複素環式基、または (2) アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシおよびモノもしくはジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいアリールであり、

R<sup>4</sup>が、水素原子またはアルキルである、

[1] 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0009】

[5] R<sup>1</sup>が、(1) 1 もしくは 2 個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、(2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニル、または (3) アル

キルで置換されてもよいピリジルであり

R<sup>2</sup>が、(1) カルボキシアルキル、(2) カルバモイルアルキル、(3) モノもしくはジアルキルカルバモイルアルキル、(4) アルコキシカルボニルアルキル、(5) アルキルスルホニルカルバモイルアルキル、または(6) テトラゾリルアルキルであり、

R<sup>3</sup>が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいピリジル、(4) アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノもしくはアルキルチオで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ [3, 2-b] ピリジル、(7) ベンゾフリル、(8) ジヒドロベンゾフリル、または(9) アルキルで置換されてもよいインドリルである、

R<sup>4</sup>が、水素原子またはアルキルである、

[1] 記載の5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

#### 【0010】

[6] R<sup>1</sup>が、(1) 1もしくは2個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または(2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニルであり、

R<sup>2</sup>が、(1) カルボキシアルキル、(2) カルバモイルアルキル、(3) モノもしくはジアルキルカルバモイルアルキル、または(4) アルコキシカルボニルアルキルであり、

R<sup>3</sup>が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルキル、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいピリジル、(4) アルコキシもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ [3, 2-b] ピリジル、(7) ベンゾフリル、(8) ジヒドロベンゾフリル、または(9) アルキルで置換されてもよいインドリルである、

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキルである、

[1] 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0011】

[7] R<sup>1</sup> が、(1) 1 もしくは 2 個のハロゲン原子で置換されてもよいアリール、または (2) ハロゲン原子で置換されてもよいチエニルであり、

R<sup>2</sup> が、(1) カルボキシアルキル、または (2) アルコキシカルボニルアルキルであり、

R<sup>3</sup> が、(1) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾチエニル、(2) ハロゲン原子、アルキルチオ、アルコキシおよびジアルキルアミノから選ばれる基で置換されてもよいフェニル、(3) アルコキシもしくはジアルキルアミノで置換されてもよいピリジル、(4) ジアルキルアミノで置換されてもよいピリミジニル、(5) 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されてもよいチエニル、(6) チエノ [3, 2-b] ピリジル、または (7) アルキルで置換されてもよいインドリルである、

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキルである、

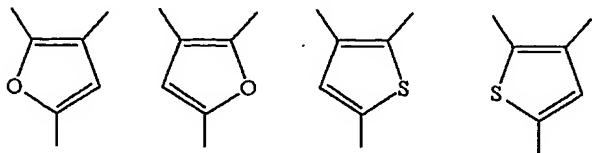
[1] 記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【0012】

[8] R<sup>2</sup> がカルボキシメチルまたはアルコキシカルボニルメチルである

[1] ~ [7] のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

[9] 環 A が、以下の式のいずれかで示される環である [1] ~ [8] のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。



【0013】

[10] [1] ~ [9] のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩からなる医薬。

[11] [1] ~ [9] のいずれか記載の 5 員複素環化合物またはその薬



理的に許容し得る塩を有効成分としてなる高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

[12] [1]～[9]のいずれか記載の5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる頻尿または尿失禁の予防および／または治療剤。

#### 【0014】

##### 【発明の実施の形態】

「アルキル」、並びに「アルキルチオ」、「アルキルスルフィニル」および「アルキルスルホニル」におけるアルキルとしては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルが挙げられる。

「アルコキシ」、および「アルコキシカルボニル」におけるアルコキシとしては、例えば、直鎖または分岐鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシが挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、アリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルケニルが挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルカノイルが挙げられ、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルカノイルが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキルが挙げられ、好ましくはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

#### 【0015】

「アリール」としては、例えば、単環式、二環式または三環式のC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリールが挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アントラシル等が挙げられる。このうち、フェニルおよびナフチルが好ましい。

「複素環式基」および「複素環式基置換カルボニル」における複素環式基としては、例えば、一部または全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む、全体として5～14員の単環式、二環式または三環式の複素環式基等が挙げられる。

単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む、全体として5～7員の一部または全部が飽和していてもよい複素環式基が好ましい例として挙げられ、具体例としては、フリル、チエニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホルル等が挙げられる。

二環式複素環式基としては、上記単環式複素環式基が同一または異なって2個縮合した二環式複素環式基、あるいは上記単環式複素環式基とベンゼン環とが縮合した二環式複素環式基が好ましい例として挙げられ、具体例としては、インドリル、ジヒドロインドリル、イソインドリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、ナフチリジル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサニル、クロメニル、インドリジニル、プリニル、キヌクリジニル、トリヒドロシクロペンタチエニル、ベンゾチアニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、インドリニル、クロマニル、チオフェノピリジル、フラノピリジル、ジヒドロベンゾピラニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル等が挙げられる。

三環式複素環式基としては、上記単環式複素環式基と上記二環式複素環式基とが縮合した三環式複素環式基、あるいは上記単環式複素環式基とベンゼン環2個とが縮合した三環式複素環式基が好ましい例として挙げられ、具体例としては、カルバゾリル、カルボリニル、キサントニル、フェナントリジニル、アクリジニ

ル、ペリジニル、フェナジニル、フェノキサジニル等が挙げられる。

複素環式基の好ましいものとして、少なくとも1つの芳香環を有する複素環式基が挙げられる。好ましい具体例としては、フリル、チエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、チエノピリジル、ベンゾジオキサニル等が挙げられる。R<sup>1</sup>の好ましい複素環式基としては、例えばチエニル、ピリジル等が挙げられる。R<sup>3</sup>の好ましい複素環式基としては、例えばベンゾチエニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、チエノ〔3.2-b〕ピリジル、インドリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル等が挙げられ、特に好ましくはベンゾ〔b〕チエニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、チエノ〔3.2-b〕ピリジル、インドリル等が挙げられる。

#### 【0016】

R<sup>1</sup>における「置換アリアル」の置換基としては、例えばニトロ、アミノ、水酸基、カルバモイル、シアノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイル、モノまたはジアルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、フェニルアルコキシ等が挙げられる。アリアルは、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。好ましい置換基としては、例えば塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

R<sup>1</sup>における「置換複素環式基」の置換基としては、例えばニトロ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、シアノ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイル、モノまたはジアルキルスルファモイル等が挙げられる。複素環式基は、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。好ましい置換基としては、例えば塩素原子、フッ

素原子等のハロゲン原子やアルキル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>における「置換複素環式基置換カルボニル」の複素環式基上の置換基としては、例えばニトロ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、シアノ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルカノイル、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルカノイルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、スルファモイル、モノまたはジアルキルスルファモイル等が挙げれる。複素環式基置換カルボニルは、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。好ましい置換基としては、例えば塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

#### 【0017】

R<sup>2</sup>における「置換アミノ」の置換基としては、例えばホルミル、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル等が挙げられる。アミノは、同一または異なる1または2個の上記各々の置換基で置換されてもよい。

R<sup>2</sup>における「置換アルキル」および「置換アルケニル」の置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、アミノスルホニル、アミジノチオ、モノまたはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、モノまたはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシカルバモイル、モノもしくはジアルキルヒドロキシカルバモイル、アルキルスルホニルカルバモイル、スルファモイル、モノまたはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニル、複素環式基、複素環式基置換カルバモイル、複素環式基置換アルキルカルバモイル、複素環式基置換スルホニルカルバモイル等が挙げられる。特に好ましい置換基としては、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノまたはジアルキルカルバモイル、テトラゾリル等が挙げられる。アルキルおよびアルケニルは、それぞれ、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。R<sup>2</sup>における「置換アルキル」の特に好ましい例として

は、カルボキシメチル、アルコキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、モノまたはジアルキルカルバモイルメチル、テトラゾリルメチルが挙げられる。

### 【0018】

R<sup>3</sup>における「置換アリール」の置換基としては、例えばシアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、カルボキシ、水酸基、カルバモイル、モノまたはジアルキルアミノ、アミノアルキル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、モノまたはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アルカノールオキシ、アルカノイルオキシアルキル、スルホ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノもしくはジアルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。アリールは、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。好ましい置換基としては、アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ等が挙げられ、特に好ましくはハロゲン原子、アルキルチオ、アルコキシ、ジアルキルアミノ等が挙げられる。R<sup>3</sup>が置換フェニルである場合、その置換基の好ましい置換位置としては、パラ位およびメタ位が挙げられる。例えば、上記の2以上の置換基がパラ位およびメタ位に置換してもよく、また2価基（トリメチレン、テトラメチレン等のアルキレン基）がパラ位およびメタ位に置換してもよい。

R<sup>3</sup>における「置換複素環式基」の置換基としては、例えばオキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン原子、カルボキシ、水酸基、ホルミル、カルバモイル、モノまたはジアルキルアミノ、N-アルキル-N-シクロアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノアルキル、モノもしくはジアルキルカルバモイル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、スルホ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、複素環式基、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。複素環式基は、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。好ましい置換基としては、アミノ、ハロゲン原子、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、モノまたはジアルキルアミノ等が挙

げられる。置換複素環式基における置換基の好ましい置換位置としては、式(1)の5員複素環との結合位置に対して $\beta$ 位および $\gamma$ 位(結合位置から2つ目または3つ目の位置)が挙げられる。例えば、上記の2以上の置換基が $\beta$ 位および $\gamma$ 位に置換してもよく、また2価基(トリメチレン、テトラメチレン等のアルキレン基)がパラ位およびメタ位に置換してもよい。

R<sup>3</sup>における「置換アルキル」の置換基としては、例えば水酸基、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、モノまたはジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、ヒドロキシアミノ、モノまたはジアルキルカルバモイル、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、モノまたはジアルキルスルファモイル、アルコキシカルボニル、複素環式基等が挙げられる。アルキルは、同一または異なる1～3個の上記各々の置換基で置換されてもよい。

#### 【0019】

R<sup>4</sup>における「置換アルキル」の置換基としては、例えばモノまたはジアルキルアミノ等が挙げられる。アルキルは、同一または異なる1～2個の上記置換基で置換されてもよい。

#### 【0020】

本発明の5員複素環化合物(1)には、置換基の種類によっては、不斉炭素に基づく光学異性体および互変異性体等が存在しうるが、本発明の有効成分にはこれら光学異性体、互変異性体およびその混合物のいずれもが含まれる。

5員複素環化合物(1)またはその薬理的に許容しうる塩は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも本医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ等の酸性基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩等の有機塩基塩、リジン塩等のアミノ酸塩等)も挙げられる。

5員複素環化合物(1)またはその薬理的に許容しうる塩には、その分子内塩、その水和物等の溶媒和物のいずれもが含まれる。

#### 【0021】

本発明の5員複素環化合物(1)およびその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、薬理的に許容し得る担体または希釈剤と共に、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

かかる経口投与製剤のための医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)および湿潤剤(ラウリル無水硫酸ナトリウム等)等の慣用のものを挙げることができる。

一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

#### 【0022】

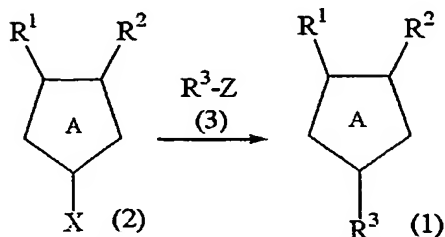
本発明の5員複素環化合物(1)およびその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.1~50mg/kg、とりわけ約0.3~30mg/kg程度とするのが好ましい。

本発明の5員複素環化合物(1)およびその薬理的に許容し得る塩は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極させるので、例えば高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症等の予防、軽減および／または治療薬として有用である。

#### 【0023】

本発明の5員複素環化合物(1)は、例えば、以下の[A法]～[G法]等により製造することができる。

[A法]



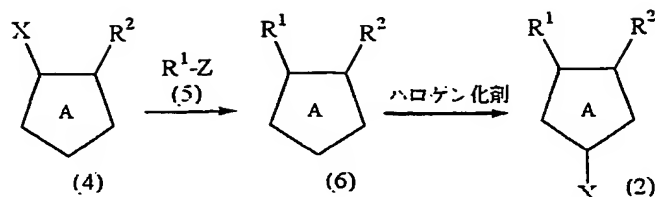
(式中、Xは反応性残基を表す。Zは $-B(OR)_2$ 、 $-B(OH)_2$ または $-Sn(R)_3$ を表す。Rはアルキルを表す。環A、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する。)

化合物(2)と化合物(3)をパラジウム系触媒の存在下反応させることで、化合物(1)を製造することができる。パラジウム系触媒としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム(II)アセテート等の0価または2価のパラジウム系触媒を好適に用いることができる。Zが $-B(OR)_2$ または $-B(OH)_2$ である化合物(3)を用いて反応する場合は、塩基を存在させるのが好ましい。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属、水酸化アルカリ金属、リン酸アルカリ金属、フッ化アルカリ金属等の無機塩基やトリエチルアミン等の有機塩基等を好適に用いることができる。本反応は、適当な溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、クロロホルムまたはこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、60～150℃、とりわけ80～120℃で好適に進行する。Xにおける反応性残基としては、例えば、ハロゲン原子等が好適に挙げられる。

【0024】

原料化合物(2)は、例えば以下のようにして製造することができる。





(式中、環A、X、Z、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同一意味を有する。)

化合物(4)と化合物(5)とを、上記の[A法]と同様に反応させることで、化合物(6)を製造することができる。なお、本反応においては、ZをXと同様な反応性残基とし、XをZと同様な $-B(OR)_2$ 、 $-B(OH)_2$ または $-Sn(R)_3$ として反応することもできる。

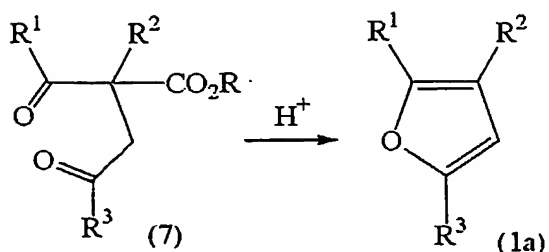
続いて、化合物(6)をハロゲン化剤を用いて、常法により、ハロゲン化等を行うことで化合物(2)を製造することができる。ハロゲン化剤としては、臭素、塩素、ヨウ素、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン、N-ブロモモコハク酸イミド等を好適に用いることができる。本反応は、常法により、 $0^\circ\text{C}$  ~  $30^\circ\text{C}$  で好適に進行する。

なお、本[A法]においては、 $R^2$  が導入された環Aに、 $R^1$ 、 $R^3$  の順で導入する方法として説明したが、 $R^3$ 、 $R^1$  の順で導入することも、 $R^2$  の位置に別の置換基を入れておいて最後に $R^2$  に変換することもできる。

この[A法]は、化合物(1)の中でも特に環Aがフラン環およびチオフェン環である場合に好適に適用することができる。

#### 【0025】

[B法]



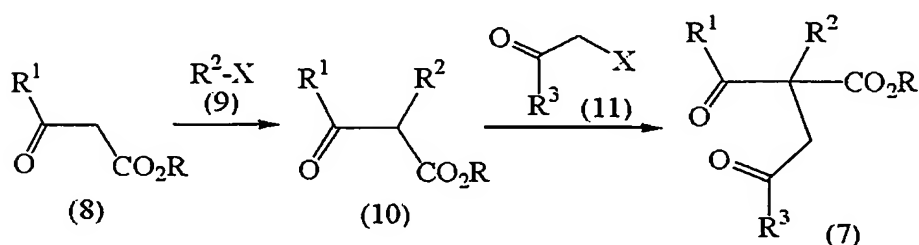
(式中、R、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同一意味を有する。)

環Aがフラン環である化合物(1a)は、化合物(7)を酸で処理することで製造することができる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホ

ン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。反応溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば、いかなるものでも使用しうるが、例えば化合物(7)および上記酸を溶解しうる溶媒が使用でき、具体的には酢酸等が好適に使用できる。反応温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲が挙げられる。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示しているが、 $R^1$ および $R^2$ の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

## 【0026】

原料化合物(7)は、例えば以下のようにして製造することができる。

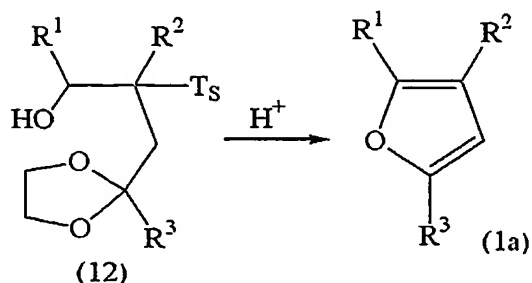


(式中、X、R、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する。)

化合物(8)を常法に従って塩基存在下、化合物(9)と反応させることで、化合物(10)が製造できる。続いて、化合物(10)を常法に従って塩基存在下、化合物(11)と反応させることで、原料化合物(7)が製造できる。なお、本反応では先に化合物(11)を化合物(8)に反応させ、続いて化合物(9)を反応させることもできる。

## 【0027】

[C法]

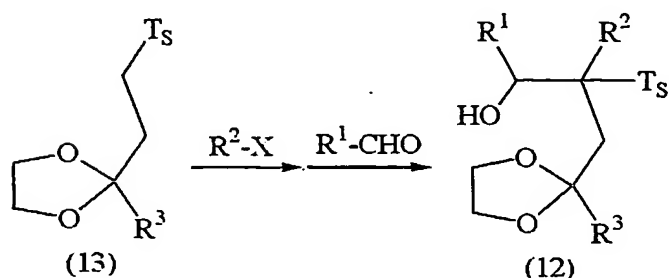


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する。Tsはp-トルエンスルホニルを表す。)

環Aがフラン環である化合物(1a)は、化合物(12)を常法に従い、酸で

処理することでも製造することができる(" Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky他, Pergamon Press Ltd., 1984, p.661-662)。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示しているが、 $R^1$ および $R^2$ の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

## 【0028】

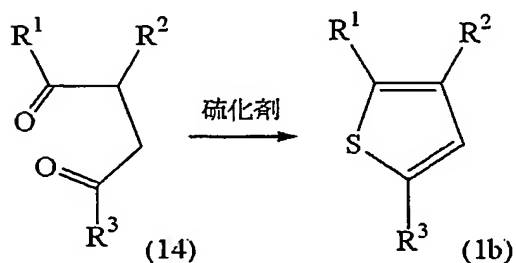


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、XおよびTsは前記と同一意味を有する。)

原料化合物(12)は、化合物(13)を常法に従い、塩基存在下、 $R^2-X$ および $R^1-CHO$ を順に反応させることで製造することができる(" Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky他, Pergamon Press Ltd., 1984, p.661-662)。

## 【0029】

[D法]



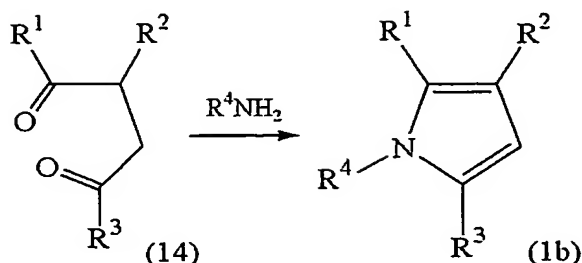
(式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する。)

環Aがチオフェン環である化合物(1b)は、常法に従い、化合物(14)に硫化剤を反応させることでも製造することができる(" Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky他, Pergamon Press Ltd., 1984, p.885-887)。硫化剤としては硫化水素、三硫化リン、ローソン試薬などが好適に用いられる。化合物(14)は、例えば[B法]の原料化合物(7)から導くこともできる。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示して

いるが、 $R^1$  および  $R^2$  の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

# 【0030】

## [E法]

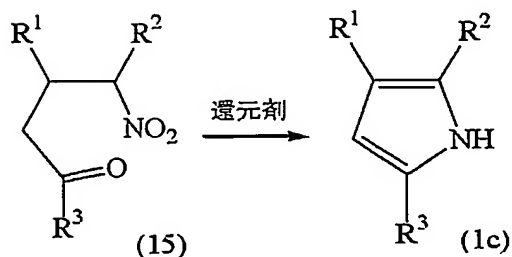


(式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は前記と同一意味を有する。)

環Aがピロール環である化合物(1b)は、常法に従い、化合物(14)に $R^4NH_2$ またはその塩を反応させることで製造することができる(“Comprehensive Heterocyclic Chemistry” Vol. 4, A. Katritzky他, Pergamon Press Ltd., 1984, p.329-330)。 $R^4NH_2$ またはその塩としては、アンモニア、炭酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、モノアルキルアミン等が使用できる。 $R^4NH_2$ の代わりに、常法に従い、酢酸アミドなどのアミド誘導体や、スルホンアミド誘導体などを用いて反応させ、後に加水分解することにより、 $R^4$ が水素原子である化合物(1b)を製造することもできる。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示しているが、 $R^1$ および $R^2$ の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

# 【0031】

## [F法]



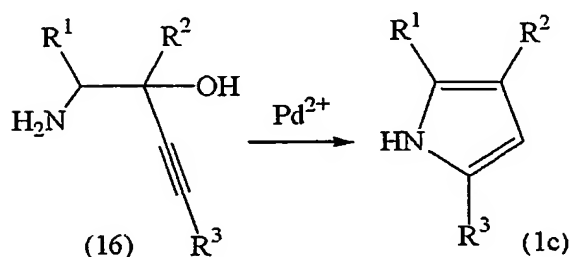
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同一意味を有する。)

環Aがピロール環である化合物(1c)は、常法に従い、化合物(15)に還

元剤を作用させることで製造することができる。還元剤としては、例えば、ジフェニルジスルフィド等のジスルフィドとトリ $n$ -ブチルホスフィン等のホスフィンを組み合わせて使用することができる。反応温度としては、還元剤により変化するが、例えば0℃から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示しているが、 $R^1$ および $R^2$ の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

## 【0032】

[G法]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同一意味を有する。)

環Aがピロール環である化合物(1c)は、化合物(16)にパラジウム触媒を作用することでも製造することができる("Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 4, A. Katritzky他, Pergamon Press Ltd., 1984, p.321)。また、上記製法では $R^1$ および $R^2$ が上記の通りの配置のものを図示しているが、 $R^1$ および $R^2$ の結合位置が逆の化合物も同様にして製造することができる。

## 【0033】

上記製法で製造された5員複素環化合物(1)は、必要に応じて、官能基を別の官能基に変換することもできる。官能基間の変換は、常法に従って実施することができる。例えば、"Comprehensive Organic Transformations" Richard C. Larock, VCH Publishers Inc., 1989、"Comprehensive Organic Synthesis" Vol. 1-9, Barry M. Trost他, Pergamon Press Ltd., 1991、"Organic Reactions" John Wiley & Sons Ltd., 1963～等に記載の方法を用いることができる。カルボキシからヒドロキシへの変換、カルボキシからアミノへのCurtius転位、カルボキシからアミドへの変換、アミドとGrignard試薬との縮合、Friedel-Crafts反応、Vilsmeier反応等が挙げられ、さらに具体的な方法としては、下記の(a

) ~ (u) 法等が挙げられる。

#### 【0034】

(a) 法:

$R^2$  がハロゲン原子である化合物 (1) は、対応の  $R^2$  が水素原子である化合物とハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、臭素、塩素、ヨウ素、[ビス(トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼン、N-プロモコハク酸イミド等を好適に用いることができる。本反応は、0℃~30℃で好適に進行する。

(b) 法:

$R^1$  が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基である化合物 (1) は、対応の  $R^1$  がハロゲン原子である化合物と、置換されてもよいアリールまたは置換されてもよい複素環式基のトリアルキルスズ化合物とを触媒の存在下、反応させて製造することができる。触媒としては、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、パラジウム (II) アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等の0価または2価のパラジウム系触媒を適宜用いることができる。また本反応は、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛等の亜鉛塩を添加するとより好適に進行する。本反応は、50℃~120℃で好適に進行する。

また本反応はトリアルキルスズ化合物の代わりにホウ酸化合物またはホウ酸エステル化合物を用いて、塩基の存在下、反応させて製造することができる。パラジウム系触媒および塩基としては、例えば上記A法記載のものをいずれも好適に用いることができる。本反応は、60℃~120℃で好適に進行する。

#### 【0035】

(c) 法:

$R^4$  が置換されてもよいアルキルである化合物 (1) は、対応の  $R^4$  が水素原子である化合物を塩基の存在下、置換されてもよいアルキルハライド (アルキルヨージド、アルキルクロリド、アルキルブロミド等) またはアルキルスルホネート (アルキルトリフルオロメタンスルホネート、アルキルメタンスルホネート等) と反応させて製造することができる。塩基としては、水素化アルカリ金属、炭

酸アルカリ金属、アルコシアルカリ金属、水酸化アルカリ金属等を好適に用いることができる。本反応は、30℃～80℃で好適に進行する。

(d) 法:

R<sup>2</sup>がホルミルアミノまたはN-アルキル-N-ホルミルアミノである化合物(1)は、対応のR<sup>2</sup>がアミノまたはN-アルキルアミノである化合物とギ酸アルキルエステル(メチルエステル、エチルエステル等)とを反応させて製造することができる。本反応は、60℃～100℃で好適に進行する。

#### 【0036】

(e) 法:

R<sup>2</sup>がN-メチルアミノ、N-アルキル-N-メチルアミノまたはN-エチルアミノである化合物(1)は、対応のR<sup>2</sup>がホルミルアミノ、N-アルキル-N-ホルミルアミノまたはN-アセチルアミノである化合物を還元剤の存在下に反応させて製造することができる。

還元剤としては、ボラン錯体(例えば、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等)、水素化リチウムアルミニウムを好適に用いることができる。本反応は0℃～60℃で好適に進行する。

(f) 法:

R<sup>2</sup>がアルコシカルボニルアミノである化合物(1)は、対応のR<sup>2</sup>がアミノである化合物とアルコシカルボニルハライドとを塩基の存在下に反応させて製造することができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸アルカリ金属、アルコシアルカリ金属、水素化アルカリ金属等を好適に用いることができる。本反応は、0℃～50℃で好適に進行する。

#### 【0037】

(g) 法:

R<sup>2</sup>がヒドロシアルキルである化合物(1)は、対応のR<sup>2</sup>が水素原子である化合物とホルムアルデヒドとを塩基の存在下に反応させて製造することができる。塩基としては、炭酸アルカリ金属、アルコシアルカリ金属、トリエチルアミン等を好適に用いることができる。本反応は、60℃～120℃で好適に進行する。

(h) 法:

R<sup>2</sup> がハロゲノアルキルである化合物 (1) は、対応の R<sup>2</sup> がヒドロキシアアルキルである化合物とハロゲン化剤の存在下に反応させて製造することができる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル等を好適に用いることができる。本反応は、0℃～50℃で好適に進行する。

【0038】

(i) 法:

R<sup>2</sup> がアルコキシアアルキルである化合物 (1) は、対応の R<sup>2</sup> がハロゲノアルキルである化合物とアルカノールとを反応させて製造することができる。アルカノールとしては、メタノール、エタノール等を好適に用いることができる。本反応は、30℃～80℃で好適に進行する。

(j) 法:

R<sup>2</sup> がアルキルチオアルキルである化合物 (1) は、対応の R<sup>2</sup> がハロゲノアルキルである化合物と、アルキルスルフィド塩とを反応させて製造することができる。アルキルスルフィド塩としては、ナトリウムメチルスルフィド等のアルカリ金属塩を好適に用いることができる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸アルカリ金属、水酸化アルカリ金属、アルコキシアアルカリ金属等を好適に用いることができる。本反応は、0℃～60℃で好適に進行する。

【0039】

(k) 法:

R<sup>2</sup> がアルキルスルフィニルアルキルまたはアルキルスルホニルアルキルである化合物 (1) は、対応の R<sup>2</sup> がアルキルチオアルキルである化合物を酸化剤の存在下に反応させて製造することができる。酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素水等を好適に用いることができる。本反応は、-20℃～30℃で好適に進行する。

(l) 法:

R<sup>2</sup> がカルボキシアアルキルである化合物 (1) は、対応の R<sup>2</sup> がアルコキシカルボニルアルキルである化合物を塩基の存在下に加水分解させて製造することが



できる。塩基としては、水酸化アルカリ金属等を好適に用いることができる。本反応は、30℃～60℃で好適に進行する。

#### 【0040】

(m) 法:

R<sup>3</sup>がスルホで置換された複素環式基である化合物(1)は、対応のR<sup>3</sup>が無置換の複素環式基(但し、複素環上のスルホ基が結合する以外の位置に他の置換基を有していてもよい)である化合物とハロゲノスルホン酸(クロロスルホン酸等)とを反応させ、反応後、塩基性水溶液(アンモニア水等)で処理することにより製造できる。本反応は、0℃～50℃で好適に進行する。

(n) 法:

R<sup>3</sup>がスルファモイルで置換された複素環式基である化合物(1)は、上記(n)法で得られる対応のR<sup>3</sup>がクロロスルホニルで置換された複素環式基である化合物をアンモニアで処理することで製造することができる。本反応は、0℃～60℃で好適に進行する。

#### 【0041】

(o) 法:

R<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>がヒドロキシアルキルで置換された複素環式基である化合物(1)は、対応のR<sup>1</sup>またはR<sup>3</sup>がアルコキシカルボニルで置換された複素環式基である化合物を還元剤の存在下に反応させることで製造することができる。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化リチウムホウ素、ボラン錯体(例えばボラン・ジメチルスルフィド錯体等)等を好適に用いることができる。本反応は、0℃～60℃で好適に進行する。

(p) 法:

R<sup>3</sup>がモノもしくはジアルキルアミノで置換されたピリジル、またはモノもしくはジアルキルアミノで置換されたピラジニルである化合物(1)は、対応のR<sup>3</sup>がハロゲノピリジルまたはハロゲノピラジニルである化合物と、対応のモノまたはジアルキルアミンとを反応させることで製造することができる。本反応は、30℃～120℃で好適に進行する。

#### 【0042】

(q) 法:

$R^3$  がモノもしくはジアルキルアミノで置換されたピリミジニルである化合物 (1) は、対応の  $R^3$  がアルキルチオピリミジニルである化合物を酸化剤で酸化し、続いてモノまたはジアルキルアミンとを反応させることで製造することができる。酸化剤としては、例えば *m*-クロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。本反応は、 $30^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$  で好適に進行する。

(r) 法:

$R^2$  が置換されてもよいカルバモイルアルキルである化合物 (1) は、対応の  $R^2$  がカルボキシアルキルである化合物と、対応の置換されてもよいアミンとを縮合剤の存在下、反応させることで製造することができる。縮合剤としては、3-エチルー1-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル等が挙げられる。本反応は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  で好適に進行する。

#### 【0043】

(s) 法:

$R^2$  がシアノアルキルである化合物 (1) は、対応の  $R^2$  がカルバモイルアルキルである化合物を脱水剤と反応させることで製造することができる。脱水剤としては、オキシ塩化リン、無水酢酸、塩化チオニル等が挙げられる。本反応は、 $50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  で好適に進行する。

(t) 法:

$R^2$  がテトラゾリルアルキルである化合物 (1) は、対応の  $R^2$  がシアノアルキルである化合物と、アジド化合物とを反応させることで製造することができる。アジド化合物としては、アジ化ナトリウム、アジ化トリアルキルスズ、アジ化トリアルキル珪素等が挙げられる。本反応は、 $80^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$  で好適に進行する。

#### 【0044】

(u) 法:

$R^2$  がアルコキシカルボニルメチルである化合物 (1) は、対応の  $R^2$  がホルミルである化合物の一炭素増炭反応により合成できる。一炭素増炭試薬としてはメチル (メチルスルフィニルメチル) スルフィド、トシルメチルイソシアナート

、ジエチルホスホノジチアン、ジエチル 1-ピペリジノメチルホスホネート等が挙げられ、これら試薬と塩基存在下反応させた後、酸存在下アルコールと反応することにより対応するアルコキシカルボニルメチル体を得ることができる。

#### 【0045】

上記(a)～(u)法に記載の反応は、反応に不活性な溶媒中または無溶媒で実施することができ、特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、酢酸エチル、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン等、またはこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

なお、上記の製造において、必要に応じて官能基の保護および脱保護をすることができる。その官能基の保護基としては通常の有機合成化学で使用されるものを使用することができ、その例としては例えば、”Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts, John Wiley and sons 1991等に記載のものが挙げられる。保護基の導入、脱保護の条件としては、例えば、同書記載の方法が挙げられる。

また、上記の製造において、製造される各化合物および各中間体は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、本発明の化合物(1)は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

#### 【0046】

##### 【実施例】

以下に、本発明を実施例、参考例、試験例をもってさらに詳しく説明するが、これらの実施例等は本発明を何ら制限するものではない。

本明細書において使用される下記略号は、それぞれ下記の通りの意味を表す。

Me : メチル

Et : エチル

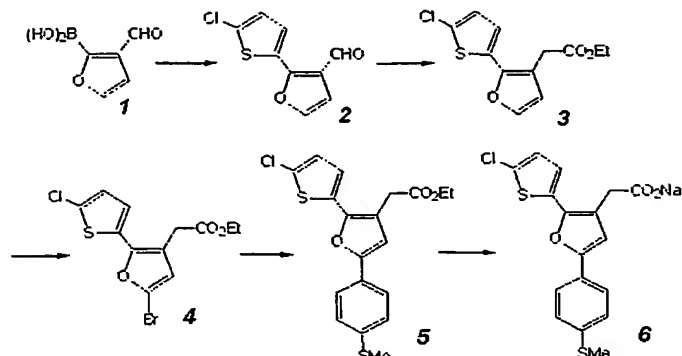
THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DME : ジメトキシエタン

【0047】

# 実施例 1



(1) 化合物 1 (0.5 g, 3.6 mmol)、2-ブロモ-5-クロロチオフェン (0.6 ml, 5.5 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (250 mg, 0.36 mmol) の DMF (17 ml) 溶液に 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (5.5 ml) を加えた。3 時間加熱還流後、セライトろ過をした。濾液を酢酸エチル抽出し、水洗、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル = 20/ 1) で精製し、化合物 2 (215 mg, 28.2%) を粉末として得た。

MS・APCI (m/z): 227/229 ( $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}]^+$ )

(2) 化合物 2 (200 mg, 0.94 mmol) の THF (5 ml) 溶液にメチル (メチルスルフィニルメチル) スルフィド (0.3 ml, 2.9 mmol) と Triton B (0.22 ml, 0.5 mmol, 40% メタノール溶液) を加え 4 時間加熱還流した。反応液を 0.5 N 塩酸に注いだ後、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し芒硝乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を 0.5 N 塩酸-エタノール溶液 (5 ml) に溶解し、1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル = 20/ 1) で精製し、化合物 3 (148 mg, 58.1%) を油状物質として得た。

MS・APCI (m/z): 271/273 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

(3) 化合物 3 (68 mg, 0.25 mmol) のクロロホルム (5 ml) 溶液に臭素 (40 mg, 0.25 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液を氷冷下滴下した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル抽出をした。抽出液を 15% チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し、減圧濃縮し、粗化合物 4 (0.1 g) を得た。

(4) 得られた化合物 4 および 4-メチルチオフェニルボロン酸 (75 mg, 45 mmol) の DME 溶液に  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (60 mg, 0.029 mmol) と 2 N 炭酸ナトリウム溶液 (0.86 ml, 1.8 mmol) を加えた。反応液を 3 時間加熱還流した後、セライトろ過をした。濾液を酢酸エチル抽出し、水洗、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル = 20/ 1) で精製し、化合物 5 (57 mg, 57.9%) を粉末として得た。

MS・APCI(m/z): 393/395 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

(5) 得られた化合物 5 (52 mg, 0.13 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥した後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取用 HPLC で精製し、対応のカルボン酸 (34 mg, 71 %) を得た。

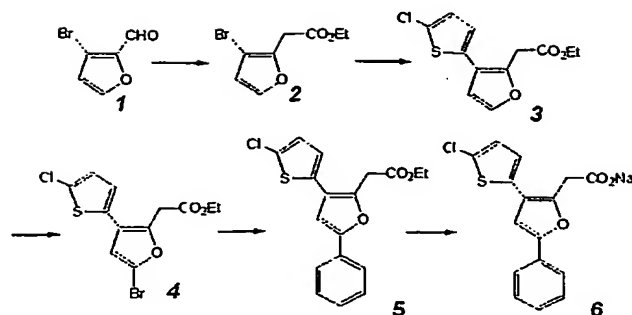
MS・ESI(m/z): 363/365 ( $[\text{M}-\text{H}]^+$ )

得られたカルボン酸 (31 mg, 0.085 mmol) をメタノール (1.5 mmol) に溶解し、0.5 N ナトリウムメトキシド (メタノール溶液, 0.165 ml, 0.083 mmol) を加えた。溶媒を留去し、化合物 6 (35 mg) を得た。

MS・ESI(m/z): 363/365 ( $[\text{M}-\text{Na}]^-$ )

【0048】

実施例 2



(1) 化合物 1 (875 mg, 5 mmol: Helvetica Chimica Acta, 60, 2085 (1977))を用いて、実施例 1 の化合物 3 の製造と同様に反応することで、化合物 2 (664 mg, 57.0%)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 250/252 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) 化合物 2 (650 mg, 2.8 mmol)、5-クロロ-2-チエニル (トリブチル)スズ (1.71 g, 4.18 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$  (98 mg, 0.14 mmol)のトルエン(10 ml)溶液を 4 時間加熱還流した。反応液にフッ化カリウム水溶液 (40%, 10 ml)、エタノール (5 ml)を加えて30分攪拌した。反応液に水とイソプロピルエーテルを加え、セライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、化合物 3 (154 mg, 20.4%)を粉末として得た。

MS・APCI(m/z): 288/290 ( $[M+NH_4]^+$ )

(3) 化合物 3 (145 mg, 0.54 mmol)のクロロホルム(5 ml)溶液に臭素(86 mg, 0.54mmol)のクロロホルム(1 ml)溶液を氷冷下滴下した。1時間後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および15%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50/1)で精製し、化合物 4 (47 mg, 25.1%)を油状物質として得た。

MS・ESI(m/z): 349/351 ( $[M+H]^+$ )

(4) フェニルボロン酸(21 mg, 0.17 mmol)および化合物 4 (40 mg, 0.11 mmol)を用いて、実施例 1 の化合物 5 の製造と同様に反応することで、化合物 5 (32 mg, 80.0%)を油状物質として得た。

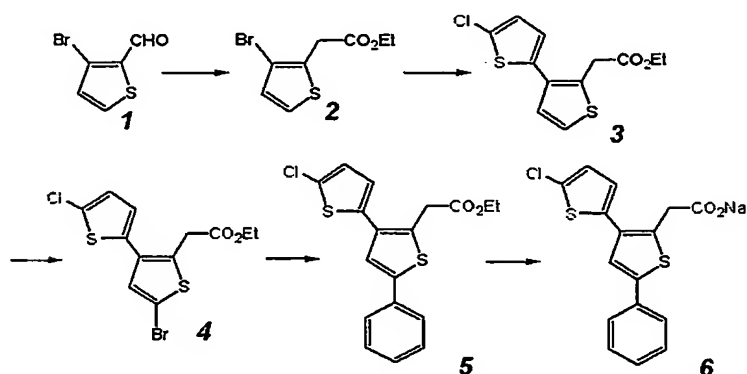
MS・ESI(m/z): 347/349 ( $[M+H]^+$ )

(5) 化合物 5 (28 mg, 0.08 mmol)を用いて、実施例 1 の化合物 6 の製造と同様に反応することで、カルボン酸(20 mg, 77 %)を得、そのカルボン酸のうち16 mg(0.05 mmol)を用いてナトリウム塩とすることで、化合物 6 (17 mg, 99 %)を得た。

MS・ESI(m/z): 317/319 ( $[M-Na]^+$ )

【0049】

### 実施例 3



(1) 化合物 1 (5 g, 26.17 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 1 の製造と同様に反応することで化合物 2 (4.58 g, 70.2 %)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 266/268 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) 化合物 2 (3.74 g, 15 mmol)、5-クロロ-2-チエニルボロン酸 (3.17 g, 19.5 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 5 の製造と同様に反応することで、粗化合物 3 (3.35 g)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 304/306 ( $[M+NH_4]^+$ )

(3) 得られた粗化合物 3 (574 mg, 2.22 mmol)および臭素(384 mg)を用いて、実施例 2 の化合物 4 の製造と同様に反応することで、化合物 4 (80 mg, 9 % (2 工程))を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 382/384 ( $[M+NH_4]^+$ )

(4) フェニルボロン酸(366 mg, 3 mmol)および得られた化合物 4 (731 mg, 2 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 5 の製造と同様にして、化合物 5 (552 mg, 7 2.9 %)を油状物質として得た。

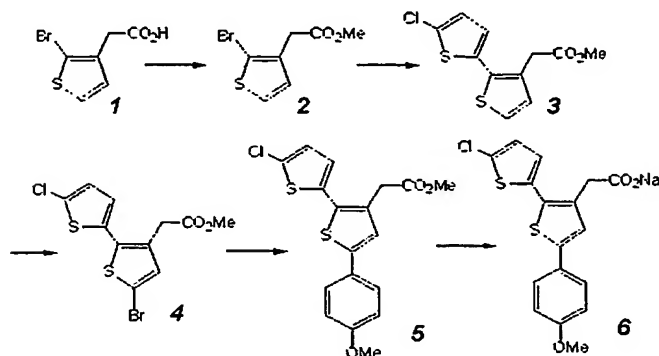
MS・APCI(m/z): 363/365 ([M+H]<sup>+</sup>)

(5) 得られた化合物 5 (470 mg, 1.24 mmol) を用いて、実施例 1 の化合物 6 の製造と同様に反応することで化合物 6 (91 mg, 20.5 %) を得た。

MS・ESI(m/z): 333/335 ([M-Na]<sup>+</sup>)

【0050】

#### 実施例 4



(1) 化合物 1 (25.6 g, 116 mmol: Tetrahedron, 2000, 56, 7205)、ヨードメタン(11.0 ml, 0.177 mmol)、炭酸カリウム(24.0 g, 0.174 mmol)の懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチル抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ 酢酸エチル = 20 / 1)で精製することで化合物 2 (23.17 g, 85.1 %)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 252/254 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

(2) 化合物 2 (3.0 g, 12.8 mmol)および5-クロロ-2-チエニル(トリブチル)スズ (7.80 g, 19.1 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 3 の製造と同様に反応することで、化合物 3 (3.09 g, 88.8 %)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 273/275 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) 化合物 3 (3.0 g, 0.011 mmol)および臭素(0.57 ml, 0.011 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 4 の製造と同様に反応することで、化合物 4 (3.62 g, 93.6 %)を油状物質として得た。

MS・APCI(m/z): 352/354 ([M+H]<sup>+</sup>)

(4) 4-メトキシフェニル硼酸(325 mg, 2.1 mmol)および化合物 4 (500 mg, 1.4 mmol)を用いて、実施例 2 の化合物 5 の製造と同様に反応することで、



化合物 5 (405 mg, 75.1 %) を油状物質として得た。

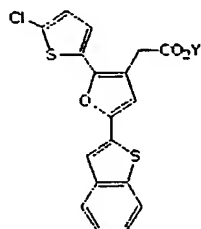
MS・APCI(m/z): 379/381 ( $[M+H]^+$ )

(5) 化合物 5 (345 mg, 0.91 mmol) を用いて、実施例 1 の化合物 6 の製造と同様に反応することで化合物 6 (239 mg) を得た。

MS・ESI(m/z): 363/365 ( $[M-Na]^+$ )

### 【0051】

実施例 5、6



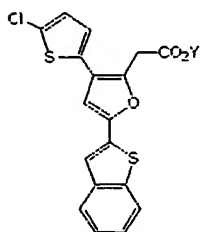
実施例 2 と同様にして、上記のエチルエステルおよびカルボン酸ナトリウム塩を合成した。

実施例 5 の化合物 (Y = エチル) : MS・APCI(m/z): 403/405 ( $[M+H]^+$ )

実施例 6 の化合物 (Y = Na) : MS・ESI(m/z): 373/375 ( $[M-Na]^+$ )

### 【0052】

実施例 7、8



実施例 2 と同様にして、上記のエチルエステルおよびカルボン酸ナトリウム塩を合成した。

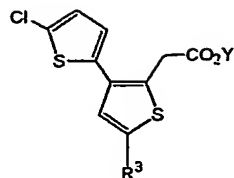
実施例 7 の化合物 (Y = エチル) : MS・APCI(m/z): 403/405 ( $[M+H]^+$ )

実施例 8 の化合物 (Y = Na) : MS・ESI(m/z): 329/331 ( $[M-Na-CO_2]^+$ )

### 【0053】

実施例 9 ~ 16

実施例 3 と同様にして、実施例 9 ~ 16 の化合物を合成した。

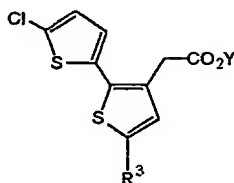


実施例	R <sup>3</sup>	Y	MS
9	4-フルオロフェニル	エチル	381/383 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
10	4-フルオロフェニル	Na	307/309 [M+Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (ESI)
11	2-ベンゾ[b]チエニル	エチル	419/421 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
12	2-ベンゾ[b]チエニル	Na	345/347 [M+Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (ESI)
13	4-メチルチオフェニル	エチル	409/411 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
14	4-メチルチオフェニル	Na	335/337 [M+Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (ESI)
15	4-メトキシフェニル	エチル	393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
16	4-メトキシフェニル	Na	319/321 [M+Na-CO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> (ESI)

## 【0054】

## 実施例 17～26

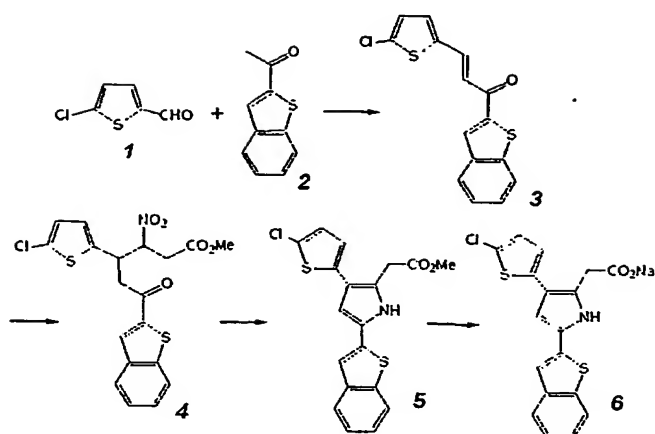
実施例 4 と同様にして、実施例 17～26 の化合物を合成した。



実施例	R <sup>3</sup>	Y	MS
17	4-フルオロフェニル	メチル	367/369 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
18	4-フルオロフェニル	Na	351/353 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)
19	8-ジメチルアミノ-8-ピリシル	メチル	393/395 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
20	8-ジメチルアミノ-8-ピリシル	Na	377/379 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)
21	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	メチル	394/396 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
22	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na	378/380 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)
23	2-ベンゾ[b]チエニル	メチル	405/407 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
24	2-ベンゾ[b]チエニル	Na	389/391 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)
25	4-メチルチオフェニル	メチル	395/397 [M+H] <sup>+</sup> (APCI)
26	4-メチルチオフェニル	Na	379/381 [M+Na] <sup>+</sup> (ESI)

## 【0055】

## 実施例 27



(1) 化合物 1 (1.76 g, 12 mmol) と化合物 2 (1.76 g, 10 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に、水酸化カリウム (1.12 g, 20 mmol) の水溶液 (1.1 ml) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌後、水を加え析出物を濾取した。析出物を水洗し、酢酸エチル-THF に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液に活性炭を加えて濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルより粉末化することで、化合物 3 (2.36 g, 77 %) を得た。

MS・APCI (m/z): 305/307 ( $[M+H]^+$ )

(2) カリウム t-ブトキシド (22 mg, 0.2 mmol)、3-ニトロアクリル酸メチル (200 mg, 1.5 mmol: A. Rodriguez et al., Tetrahedron Lett., 39, 8563 (1998)) および化合物 3 (305 mg, 1 mmol) の THF (10 ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液に 10 % 塩酸を加え、酢酸エチル抽出をした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 50/1) で精製することで、化合物 4 (312 mg, 71.2 %) を粉末として得た。

MS・APCI (m/z): 438/440 ( $[M+H]^+$ )

(3) 化合物 4 (700 mg, 1.6 mmol) とジフェニルジスルフィド (1.05 g, 4.81 mmol) の THF 溶液に室温でトリ n-ブチルホスフィン (2.4 ml, 9.64 mmol) を加えた後、2 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン = 1/1 → 9/1) で精製することで、化合物 5 (340 mg, 55 %) を得た。

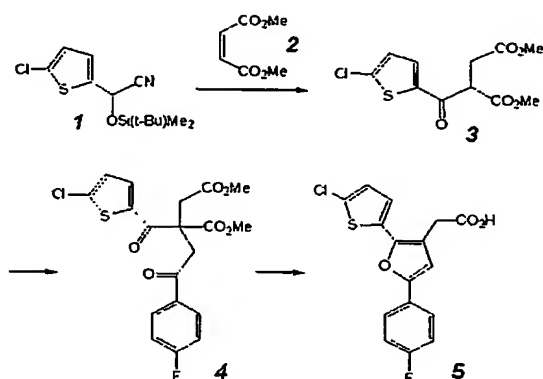
MS・APCI (m/z): 388/390 ( $[M+H]^+$ )

化合物 5 を用いて、実施例 1 の化合物 6 の製造と同様に反応することで、化合物 6 を得た。

MS・ESI( $m/z$ ): 372/374 ( $[M-Na]^+$ )

【0056】

## 実施例 28



(1) ジイソプロピルアミン (13.68 g, 135 mmol) の THF (600 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (1.56 M in Hexane, 85 ml, 135 mmol) をドライアイス-アセトン冷却下に加え、化合物 1 (38 g, 134 mmol) の THF (50 ml) 溶液を加えた。同温で 25 分攪拌後、化合物 2 (17 ml) の THF (20 ml) 溶液を加えた。反応液を室温に戻して 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチル抽出した。有機層を芒硝乾燥し、濾過して濃縮した。残渣を THF (750 ml) に溶解し、1 N テトラブチルアンモニウムフロリド (THF 溶液, 130 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル抽出し、芒硝乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ 酢酸エチル = 5/ 1) で精製することで、化合物 3 (18.53 g, 48 %) を得た。

MS・APCI( $m/z$ ): 308/310 ( $[M+NH_4]^+$ )

(2) 化合物 3 (148 mg, 0.51 mmol) をアセトン (5 ml) に溶解し、炭酸カリウム (106 mg, 0.77 mmol) と 4-フルオロフェナシルブロミド (260 mg, 2.4 mmol) を加え一晩攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、化合物 4 (163 mg, 75 %)

)を得た。

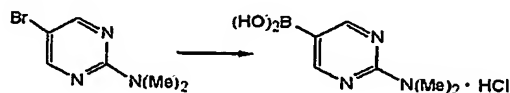
MS・APCI(m/z): 427/429 ([M+H]<sup>+</sup>)

(3) 化合物 4 (83.1 mg, 0.195 mmol) を酢酸 (2 ml) に溶解して、濃塩酸 (0.5 ml)、水 (0.5 ml) を加えた。反応液を 6 時間加熱還流後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄をし、芒硝乾燥した。抽出液に活性炭を加え濾過をし、濾液を濃縮することで、化合物 5 (48 mg, 73 %) を得た。

MS・ESI(m/z): 335/337 ([M-H]<sup>-</sup>)

### 【0057】

#### 参考例 1

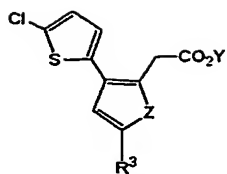


5-ブromo-2-ジメチルアミノピリミジン (2.0 g, 9.9 mmol: Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 2523 (1999)) の THF (25 ml) 溶液に 1.56 M n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液, 7.0 ml, 10.9 mmol) をドライアイス-アセトン浴で冷却下加えた。40 分攪拌の後、反応液にトリイソプロピルボロン酸エステル (3.5 ml, 0.15 ml) の THF 溶液 (6 ml) を加えた。室温に昇温し、塩酸を加えて後、溶媒を留去した。残渣をメタノール-ジエチルエーテルで粉末化すると 2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル硼酸 塩酸塩 (2.26 g) を得た。

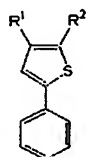
参考例 1 で得られた化合物は、実施例 21、22 の化合物の製造において使用した。

### 【0058】

上記実施例および参考例等と同様にして、さらに下記化合物が合成される。

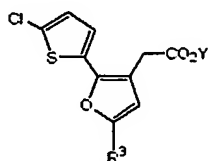


例	R <sup>3</sup>	Y	Z
1	4-フルオロフェニル	エチル	O
2	4-フルオロフェニル	Na	O
3	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	エチル	O
4	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	Na	O
5	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	エチル	S
6	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	Na	S
7	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	エチル	O
8	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na	O
9	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	エチル	S
10	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na	S
11	4-メチルチオフェニル	エチル	O
12	4-メチルチオフェニル	Na	O
13	4-メトキシフェニル	エチル	O
14	4-メトキシフェニル	Na	O

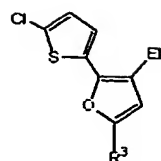


例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	塩
15	フェニル	カルボキシメチル	Na塩
16	4-クロロフェニル	カルボキシメチル	Na塩
17	3-ピリジル	カルボキシメチル	Na塩
18	5-クロロ-2-チエニル	1-カルボキシ-1-メチルエチル	Na塩
19	3-チエニル	カルボキシメチル	Na塩
20	3-ピリジル	エチル	塩酸塩
21	5-クロロ-2-チエニル	カルバモイルメチル	
22	5-クロロ-2-チエニル	N-メチルカルバモイルメチル	
23	5-クロロ-2-チエニル	N,N-ジメチルカルバモイルメチル	
24	5-クロロ-2-チエニル	ヒドロキシカルバモイルメチル	
25	5-クロロ-2-チエニル	メトキシカルバモイルメチル	

【0059】

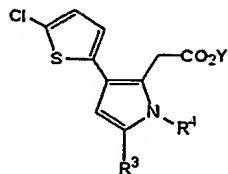


例	R <sup>3</sup>	Y
26	フェニル	エチル
27	フェニル	Na
28	4-フルオロフェニル	エチル
29	4-フルオロフェニル	Na
30	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	エチル
31	6-ジメチルアミノ-3-ピリジル	Na
32	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	エチル
33	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na
34	4-メトキシフェニル	エチル
35	4-メトキシフェニル	Na

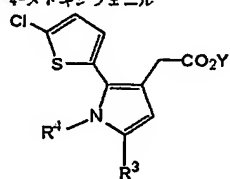


例	R <sup>3</sup>
36	フェニル
37	4-メトキシフェニル
38	2-ベンゾ[b]チエニル

【0060】



例	R <sup>3</sup>	Y	R <sup>4</sup>
39	フェニル	エチル	H
40	フェニル	Na	H
41	フェニル	Na	メチル
42	フェニル	Na	エチル
43	4-フルオロフェニル	エチル	H
44	4-フルオロフェニル	Na	H
45	6-ジメチルアミノ-8-ピリジル	エチル	H
46	6-ジメチルアミノ-8-ピリジル	Na	H
47	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	エチル	H
48	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na	H
49	2-ベンゾ[b]チエニル	エチル	H
50	2-ベンゾ[b]チエニル	Na	H
51	4-メチルチオフェニル	エチル	H
52	4-メチルチオフェニル	Na	H
53	4-メトキシフェニル	エチル	H
54	4-メトキシフェニル	Na	H



例	R <sup>3</sup>	Y	R <sup>4</sup>
55	フェニル	エチル	H
56	フェニル	Na	H
57	フェニル	Na	メチル
58	4-フルオロフェニル	エチル	H
59	4-フルオロフェニル	Na	H
60	6-ジメチルアミノ-8-ピリジル	エチル	H
61	6-ジメチルアミノ-8-ピリジル	Na	H
62	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	エチル	H
63	2-ジメチルアミノ-5-ピリミジニル	Na	H
64	2-ベンゾ[b]チエニル	エチル	H
65	2-ベンゾ[b]チエニル	Na	H
66	4-メチルチオフェニル	エチル	H
67	4-メチルチオフェニル	Na	H
68	4-メトキシフェニル	エチル	H
69	4-メトキシフェニル	Na	H

【0061】

試験例 1

## 〔ウサギ摘出膀胱標本における弛緩作用〕

ウサギ（体重2.0kg～3.5kg）から摘出した膀胱を直ちに氷冷したクレブス栄養液（118mM NaCl、4.7mM KCl、2.55mM CaCl<sub>2</sub>、1.18mM MgSO<sub>4</sub>、1.18mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、24.88mM NaHCO<sub>3</sub>および11.1mM グルコースを含有する）に浸漬し、周囲の結合組織を除去した。膀胱は内腔の膜状組織を除いた後、尿路に対して縦走する方向に幅3～4mmに切断し、縦走筋方向に全長約5mmの条片とした。

オルガンバスに、37℃に加温した95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを十分に通気したクレブス栄養液を満たし、標本の上下端に綿糸を結び付け、一方をオルガンバス下端に、もう一方をストレインゲージトランスデューサーに固定した。等尺性に標本から発生する張力を測定し、ペンレコーダー上に連続的に記録した。標本は静止張力が2.0gとなるように伸長した。静止張力が安定した時点で、オルガンバス内にカリウムイオンの濃度が30mMとなるようにKCl溶液を添加し、標本を収縮させた。

安定した収縮を示した標本に、被検薬物は公比10で累積的にオルガンバスに添加し、用量－反応曲線を得た。薬物の添加開始直前の発生張力を0%弛緩、累積添加終了後、栄養液中に10<sup>-4</sup>Mパパベリンを添加した際の発生張力を100%弛緩として、薬物添加によるそれぞれの標本の弛緩率を百分率で示し、被験薬の作用は弛緩率50%となる用量（IC<sub>50</sub>）として示した。実施例化合物のIC<sub>50</sub>値範囲（μM）を、表1に、A、BおよびCにより示した。これらの範囲は以下の通りである。

$$3\mu\text{M} \geq C > 1\mu\text{M} \geq B > 0.5\mu\text{M} \geq A$$

【表1】

実施例	IC <sub>50</sub> 値範囲
2（化合物6）	A
3（化合物6）	B
6	C
8	A
10	A
14	B



16 C

26 B

【0062】

## 試験例 2

〔ウレタン麻酔ラットのSP誘発律動性収縮に対する作用〕

実験には、体重200-300gのSD系雌性ラット（9-12週齢）を使用した。ウレタン麻酔後（1.2g/kg、皮下投与）、自発呼吸下にて両輸尿管および外尿道口より膀胱内にカニユーレを挿入した。他端は三方活栓を介して圧トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。さらに頸部から血圧測定用カニユーレを左頸動脈に挿入した。薬液の静脈内投与用に左大腿静脈に、さらにSubstance Pの持続注入用に右大腿静脈にそれぞれカニユーレを挿入した。血圧、心拍数および膀胱内圧が安定した後、膀胱用カニユーレを介して約0.6mlの生理食塩水を負荷した。約10分後に微量注入器を用いてSubstance Pの静脈内への持続注入（0.33 $\mu$ g/kg/min）を開始した。必要に応じて膀胱内の生理食塩水の量を増減して安定した律動性収縮を誘導した。膀胱内圧、血圧、心拍数の変化は連続的にレコーダーに記録した。一定の収縮の発現が約15分程度持続することを確認した後、0.5% Tween 80水溶液に懸濁させた試験化合物を静脈内投与用カニユーレを介して投与した。評価項目は律動性膀胱収縮の抑制時間および膀胱収縮力とし、試験化合物投与後35分まで観察した。

その結果、本発明化合物は膀胱収縮力には影響せずに律動性膀胱収縮の発現を抑制した。また薬物0.25mg投与時の律動性収縮の発現頻度を100%抑制した時間（分）を示した。実施例化合物の100%抑制時間（分）を、表2に示す。

【表2】

実施例	100%抑制時間（分）
2（化合物6）	13.1
3（化合物6）	27.1

また高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネルの特異的阻害剤であるイベリオトキシン（0.15mg/kg、静脈投与）の前投与により、本発明の有効成分の律動性膀胱収縮発現抑制作用は減弱した。よって本発明の有効成分である化合物

は、高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を介した頻尿、尿失禁治療薬等の予防・治療薬として有用であることが示された。

【0063】

【発明の効果】

本発明の5員複素環化合物(1)またはその薬理的に許容し得る塩は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極させることにより、例えば高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症等の予防、軽減および／または治療薬として有用である。

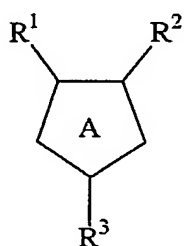
また、本発明の5員複素環化合物(1)またはその薬理的に許容し得る塩は、毒性も低く医薬として高い安全性を有する。

【書類名】 要約書

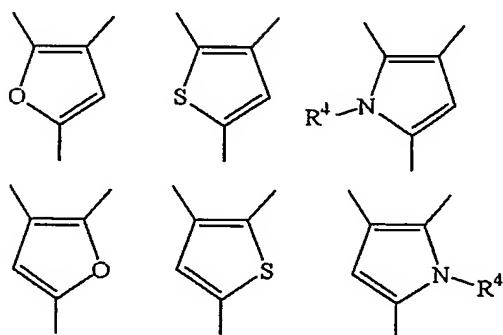
【要約】

【課題】 優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬の提供。

【解決手段】 式(1)



[式中、環Aは、以下の式のいずれかで示される環を表す。]



R<sup>1</sup> は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基等を表す。

R<sup>2</sup> は、ハロゲン原子、カルボキシ、置換されてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、置換されてもよいアルケニルまたはシクロアルキル等を表す。

R<sup>3</sup> は、置換されてもよいアリール、置換されてもよい複素環式基等を表す。

R<sup>4</sup> は、水素原子または置換されてもよいアルキルを表す。]

で示される5員複素環化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 0 0 8 6 0
受付番号	5 0 2 0 1 5 5 0 5 6 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 1 0 月 1 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成14年10月15日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 0 0 8 6 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 5 6 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 9 月 2 0 日

新規登録

住 所  
氏 名

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号  
田辺製薬株式会社